

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成24年6月7日(2012.6.7)

【公表番号】特表2011-516084(P2011-516084A)

【公表日】平成23年5月26日(2011.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2011-021

【出願番号】特願2011-504229(P2011-504229)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	37/02	

A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 43/00 1 2 1  
A 6 1 K 31/4184  
C 1 2 P 21/08

**【手続補正書】**

**【提出日】**平成24年4月10日(2012.4.10)

**【手続補正1】**

**【補正対象書類名】**特許請求の範囲

**【補正対象項目名】**全文

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】**

C D 3 7 特異的結合分子であって、アミノ末端からカルボキシル末端までに、

(a) C D 3 7 特異的一本鎖 F v ( s c F V ) であって、アミノ末端からカルボキシル末端までに、(i) 配列番号 6 8 に示す重鎖 C D R 3 を含むヒト化重鎖可変領域、(ii) リンカー、および(iii) ヒト化軽鎖可変領域

を含む s c F V ;

(b) ヒンジ領域；ならびに

(c) 免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域

を含む、C D 3 7 特異的結合分子。

**【請求項2】**

前記ヒト化重鎖可変領域が、配列番号 6 3 に示す重鎖 C D R 1 および配列番号 6 5 に示す重鎖 C D R 2 をさらに含み、前記ヒト化軽鎖可変領域が配列番号 6 1 に示す軽鎖 C D R 1 、配列番号 6 4 に示す軽鎖 C D R 2 および配列番号 6 6 に示す軽鎖 C D R 3 を含む、請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

**【請求項3】**

前記リンカーが 5 ~ 3 0 アミノ酸を含む、請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

**【請求項4】**

前記リンカーが配列番号 2 2 9 に記載の配列を含む、請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

**【請求項5】**

前記免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域がヒト I g G 1 の C H 2 領域および C H 3 領域を含む、請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

**【請求項6】**

配列番号 2 5 3 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

**【請求項7】**

請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

**【請求項8】**

請求項7に記載の核酸分子を含むベクター。

**【請求項9】**

請求項8に記載のベクターを含む単離された宿主細胞。

**【請求項10】**

請求項1に記載の C D 3 7 特異的結合分子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、

組成物。

【請求項 1 1】

B 細胞を低減させるため、またはB細胞を低減させることに応答性の疾患もしくは障害を処置するための組成物であって、請求項1に記載のCD37特異的結合分子を含む、組成物。

【請求項 1 2】

前記B細胞疾患または障害が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーヴズ病、I型糖尿病、抗糸球体基底膜病、急速進行性糸球体腎症、ペルジエ病（IgA腎炎）、全身性エリテマトーデス（SLE）、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、毛様細胞性白血病、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁層リンパ腫、粘膜関連（MALT）リンパ組織の節外辺縁層B細胞リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはバーキットリンパ腫／白血病である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 3】

CD37特異的結合分子およびベンダムスチンを含む、組成物。

【請求項 1 4】

前記CD37特異的結合分子がCD37特異的結合においてG28-1 mAbと競合する、請求項13に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記CD37特異的結合分子がヒト化されている、請求項13に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記CD37特異的結合分子は、アミノ末端からカルボキシ末端までに、  
(a) CD37特異的一本鎖Fv（scFV）であって、アミノ末端からカルボキシル末端までに、(i)配列番号68に示す重鎖CDR3を含むヒト化重鎖可変領域、(ii)リンカー、および(iii)ヒト化軽鎖可変領域を含むscFv；  
(b) ヒンジ領域；ならびに  
(c) 免疫グロブリンのCH2領域およびCH3領域を含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記CD37特異的結合分子は配列番号253に記載のアミノ酸配列を含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項 1 8】

B細胞を低減させるため、またはB細胞を低減させることに応答性の疾患もしくは障害を処置するための医薬であって、CD37特異的結合分子を含み、該医薬が、ベンダムスチンよりも前に、同時または後に投与されることを特徴とする、医薬。

【請求項 1 9】

B細胞を低減させるため、またはB細胞を低減させることに応答性の疾患もしくは障害を処置するための医薬であって、CD37特異的結合分子を含み、該医薬が、フルダラビン、ビンクリスチン、クロラムブシルおよびシクロホスファミドからなる群より選択される第二の薬剤よりも前に、同時または後に投与されることを特徴とする、医薬。

【請求項 2 0】

前記医薬が、フルダラビン、ビンクリスチン、クロラムブシルおよびシクロホスファミドからなる群より選択される第二の薬剤よりも前に、同時または後に投与されることをさらに特徴とする、請求項18に記載の医薬。

【請求項 2 1】

前記 C D 3 7 特異的結合分子は、アミノ末端からカルボキシ末端までに、  
( a ) C D 3 7 特異的一本鎖 F v ( s c F V ) であって、アミノ末端からカルボキシル末  
 端までに、( i ) 配列番号 6 8 に示す重鎖 C D R 3 を含むヒト化重鎖可変領域、( i i )  
リンカー、および( i i i ) ヒト化軽鎖可変領域  
を含む s c F V ;  
( b ) ヒンジ領域；ならびに  
( c ) 免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域  
を含む、請求項 1 8 または 1 9 に記載の医薬。

**【請求項 2 2】**

前記 C D 3 7 特異的結合分子は配列番号 2 5 3 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1  
 8 または 1 9 に記載の医薬。

**【請求項 2 3】**

前記 B 細胞疾患または障害が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、若年性関節リ  
 ウマチ、重症筋無力症、グレーヴズ病、I 型糖尿病、抗糸球体基底膜病、急速進行性糸球  
 体腎症、ベルジェ病 ( I g A 腎炎 ) 、全身性エリテマトーデス ( S L E ) 、クローン病、  
 潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病 ( I T P ) 、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊  
 隱炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、ヴァルデンストレームマク  
 ログロブリン血症、慢性リンパ性白血病 ( C L L ) 、非ホジキンリンパ腫 ( N H L ) 、毛  
 様細胞性白血病、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁層リンパ  
 腫、粘膜関連 ( M A L T ) リンパ組織の節外辺縁層 B 細胞リンパ腫、結節辺縁帯 B 細胞リ  
 ンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦  
 隔 ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リン  
 パ腫またはバーキットリンパ腫 / 白血病である、請求項 1 8 または 1 9 に記載の医薬。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0 0 3 8】**

ある種の実施形態では、C D 3 7 特異的結合分子は、配列番号 2 5 3 に記載されるアミ  
 ノ酸配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなるヒト化 C D 3 7 特異的  
 結合分子などの、本明細書に提供されるヒト化 C D 3 7 特異的結合分子である。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

**( 項目 1 )**

アミノ末端からカルボキシル末端までに、

( i ) ヒト化重鎖可変領域、

( i i ) 配列番号 2 2 9 に記載されるリンカー、

( i i i ) ヒト化軽鎖可変領域、

( i v ) I g G 1 ヒンジ、

( v ) ヒト I g G 1 C H 2 領域、および

( v i ) ヒト I g G 1 C H 3 領域

を含むヒト化 C D 3 7 特異的結合分子であって、

( a ) 該ヒト化重鎖可変領域がアミノ末端からカルボキシル末端までに、ヒト重鎖 F R 1  
 、配列番号 6 3 に記載される重鎖 C D R 1 、ヒト重鎖 F R 2 、配列番号 6 5 に記載される  
 重鎖 C D R 2 、ヒト重鎖 F R 3 、配列番号 6 7 、 6 8 または 6 9 に記載される重鎖 C D R  
 3 、およびヒト重鎖 F R 4 を含み、

( b ) 該ヒト化軽鎖可変領域がアミノ末端からカルボキシル末端までに、ヒト軽鎖 F R 1  
 、配列番号 6 1 または 6 2 に記載される軽鎖 C D R 1 、ヒト軽鎖 F R 2 、配列番号 6 4 に  
 記載される軽鎖 C D R 2 、ヒト軽鎖 F R 3 、配列番号 6 6 に記載される軽鎖 C D R 3 、お  
 よびヒト軽鎖 F R 4 を含む、

ヒト化 C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 2 )

前記ヒト重鎖 F R 1 が配列番号 1 4 4 を含み、前記ヒト重鎖 F R 2 が配列番号 1 5 1 を含み、前記重鎖 F R 3 が配列番号 1 5 8 を含み、および、前記重鎖 F R 4 が配列番号 1 6 1 または 1 6 2 を含む、項目 1 に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 3 )

前記ヒト軽鎖 F R 1 が配列番号 1 7 1 を含み、前記軽鎖 F R 2 が配列番号 1 8 2 を含み、前記軽鎖 F R 3 が配列番号 1 9 5 を含み、および、前記軽鎖 F R 4 が配列番号 2 0 6 を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 4 )

配列番号 2 5 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 5 )

配列番号 2 5 3 に記載されるアミノ酸配列からなる、項目 4 に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 6 )

項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

(項目 7 )

項目 6 に記載の核酸分子を含むベクター。

(項目 8 )

項目 7 に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目 9 )

項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子および薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

(項目 10 )

項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の有効量のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子をそれを必要とする被験体に投与することを含む、B 細胞を低減させるためかまたは異常な B 細胞活性に付随する疾患を処置するための方法。

(項目 11 )

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、B 細胞骨髄腫、自己抗体産生により特徴づけられる疾患、または B 細胞経路に関連する不適切な T 細胞刺激により特徴づけられる疾患である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 12 )

前記自己抗体産生により特徴づけられる疾患が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーヴズ病、I 型糖尿病、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 13 )

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、慢性リンパ性白血病 ( C L L ) である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 14 )

C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンを含む組成物。

(項目 15 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子が C D 3 7 特異的抗体または S M I P である、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 16 )

前記 C D 3 7 特異的分子がヒト化抗体またはヒト化 S M I P である、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 17 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、C D 3 7 特異的結合において G 2 8 - 1 m A b と競

合する、項目 14 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 18)

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子である、項目 14 に記載の組成物。

(項目 19)

有効量の C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンをそれを必要とする被験体に投与することを含む、B 細胞を低減させるためかまたは異常な B 細胞活性に付随する疾患を処置するための方法。

(項目 20)

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、B 細胞骨髄腫、自己抗体産生により特徴づけられる疾患、または B 細胞経路に関連する不適切な T 細胞刺激により特徴づけられる疾患である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記自己抗体産生により特徴づけられる疾患が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーヴズ病、I 型糖尿病、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症である、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、慢性リンパ性白血病 (C L L) である、項目 20 に記載の方法。

(項目 23)

前記 C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンが同時に投与される、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記 C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンが順次投与される、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記 C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンが一緒に処方される、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記 C D 3 7 特異的結合分子が C D 3 7 特異的抗体または S M I P である、項目 19 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記 C D 3 7 特異的分子がヒト化抗体またはヒト化 S M I P である、項目 19 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、C D 3 7 特異的結合において G 2 8 - 1 m A b と競合する、項目 19 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子である、項目 19 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 9】

【図 1】図 1 は、マウス G 2 8 . 1 (可変重鎖：配列番号 2 4 1、可変軽鎖：配列番号 2 3 6 ) 配列および C A S - 0 2 4 (可変重鎖：配列番号 2 4 5、可変軽鎖：配列番号 2 3 8 ) 配列の重鎖可変領域アミノ酸配列アラインメントおよび軽鎖可変領域アミノ酸配列ア

ラインメント、それに加えて可変重鎖および可変軽鎖（配列番号270および配列番号271）についてのコンセンサスアイデンティティー配列を示している。

【図2A】図2A～2Dは、CAS-001、CAS-002、CAS-003およびCAS-024のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されているSMIP分子の98～99%を有する。CAS-024は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、CAS-001、CAS-002、およびCAS-003ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩はPOIの約35%を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図2B】図2A～2Dは、CAS-001、CAS-002、CAS-003およびCAS-024のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されているSMIP分子の98～99%を有する。CAS-024は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、CAS-001、CAS-002、およびCAS-003ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩はPOIの約35%を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図2C】図2A～2Dは、CAS-001、CAS-002、CAS-003およびCAS-024のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されているSMIP分子の98～99%を有する。CAS-024は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、CAS-001、CAS-002、およびCAS-003ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩はPOIの約35%を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図2D】図2A～2Dは、CAS-001、CAS-002、CAS-003およびCAS-024のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されているSMIP分子の98～99%を有する。CAS-024は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、CAS-001、CAS-002、およびCAS-003ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩はPOIの約35%を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図3】図3は、様々な抗CD37特異的SMIPタンパク質が、Ramos細胞上のCD37へ結合するために親CAS-006分子（キメラ抗CD37 SMIPタンパク質、mVLmVH）と競合している様子を示すグラフであり、親分子と比べた結合親和性に関する指標を提供する。CAS-024（hVHhVL）は、CD37に対してCAS-006と実質的に同じ親和性を有するが、他の分子（CAS-001、CAS-002、およびCAS-003、すべてhVLhVH）は親和性が2分の1から4分の1に低減している。

【図4A】図4Aおよび4Bは、CAS-006（これらのグラフではSMIP-016と表示されている）に対する追加の結合競合アッセイのグラフである。このグラフでは、マウスヒトハイブリッドSMIP分子（CAS-014 mVHhVLおよびCAS-017 hVLmVH）は、CAS-006よりも高い親和性を有しているが、CAS-024はCAS-006と同じ結合親和性を示しており、CAS-003（hVLhVH）の結合親和性はさらに低い。

【図4B】図4Aおよび4Bは、CAS-006（これらのグラフではSMIP-016と表示されている）に対する追加の結合競合アッセイのグラフである。このグラフでは、マウスヒトハイブリッドSMIP分子（CAS-014 mVHhVLおよびCAS-017 hVLmVH）は、CAS-006よりも高い親和性を有しているが、CAS-024はCAS-006と同じ結合親和性を示しており、CAS-003（hVLhVH）の結合親和性はさらに低い。

【図5-1】図5A～5Eは、様々な異なる抗CD37抗体とCAS-006（キメラ抗CD37 SMIP分子）との間の競合的結合を示している。

【図5-2】図5A～5Eは、様々な異なる抗CD37抗体とCAS-006（キメラ抗CD37 SMIP分子）との間の競合的結合を示している。

【図5-3】図5A～5Eは、様々な異なる抗CD37抗体とCAS-006（キメラ抗

CD37 S M I P分子)との間の競合的結合を示している。

【図6A】図6Aおよび6Bは、(A)生存率および(B)無腫瘍の割合により示される濾胞性リンパ腫の動物モデルのインビポ処置において、CAS-024がRituxan(登録商標)よりも統計的に優れていたことを示している。

【図6B】図6Aおよび6Bは、(A)生存率および(B)無腫瘍の割合により示される濾胞性リンパ腫の動物モデルのインビポ処置において、CAS-024がRituxan(登録商標)よりも統計的に優れていたことを示している。

【図7】図7は、CAS-024が化学療法薬のフルダラビン(fludarabine)およびピンクリスチン(vincristine)と相乗的に作用して、マントル細胞リンパ腫(MCL)細胞、Rec-1細胞を殺すことを示している。

【図8】図8は、本開示の抗CD37 S M I P分子を用いて処置されたヒト患者における、末梢血リンパ球の低下のレベルを示す棒グラフである。

【図9】図9は、患者BJBにおけるリンパ球低下および処置経過を示している。BJB(コホート7の一部)は、最初の週の1日目、3日目、および5日に3.0mg/kgを用いて処置され、続いて第1サイクルで週に3用量で処置され、この同一処置が第2サイクルで施された。患者BJBは、リンパ球の劇的低下(48時間以内)を示し、4日目までに触知可能なリンパ節の低減を示し、処置への応答を続けている。

【図10】図10は、患者GRPにおけるリンパ球低下および処置経過を示している。GRP(コホート4の一部)は、第1サイクルとして週に1回4週間1.0mg/kgを用いて処置され、次に2カ月後第2サイクルで同じ方法で処置を受けた。患者GRPは、リンパ球の劇的低下(2週間以内)を示し、CTスキャンによるリンパ節サイズの36%の低減、脾臓サイズの低減、ヘモグロビンレベルの改善を示し、処置への応答を続けている。

【図11】図11は、Rec-1細胞増殖に対するCAS-024とベンダムスチンとの抑制効果に関する組合せ指標(CI)プロットを示している。

【図12】図12は、SU-DHL-6細胞増殖に対するクロラムブシリ単独およびCAS-024との組合せの抑制効果を示している。

【図13】図13は、SU-DHL-6細胞増殖に対するCAS-024とクロラムブシリとの抑制効果に関する組合せ指標プロットを示している。

【図14A】図14Aは、DOHH2細胞の注入により生じ、続いてhu IgG(ヒトIgG、R&D系)、CAS-024、ベンダムスチン、およびCAS-024とベンダムスチンとの組合せを用いて処置された担腫瘍マウスにおける腫瘍量比較を示している。

【図14B】図14Bは、0日目に対する13日目の個々のマウスの腫瘍量を示している。

【図15】図15は、DOHH2細胞の注入により生じ、続いてhu IgG、CAS-024、ベンダムスチン、およびCAS-024とベンダムスチンとの組合せを用いて処置された担腫瘍マウスにおける平均腫瘍量を経時的に示している。値は、測定日ごとの平均±平均の標準誤差である。群ごとの曲線は、群内のマウスのうちの1匹または複数匹が安樂死された後に終わる。

【図16】図16は、DOHH2細胞の注入により生じ、続いてhu IgG、CAS-024、ベンダムスチン、およびCAS-024とベンダムスチンとの組合せを用いて処置された担腫瘍マウスの生存率を経時的に示している。

【図17】図17は、hu IgG、CAS-024、ベンダムスチン、およびCAS-024とベンダムスチンとの組合せを用いた処置後の無腫瘍マウスの出現率を経時的に示している。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0070】**

例示的 C D R には、配列番号 6 1 ( R A S E N V Y S Y L A ) または配列番号 6 2 ( R T S E N V Y S Y L A ) に記載される軽鎖の C D R 1、配列番号 6 3 ( G Y N M N ) に記載される重鎖の C D R 1、配列番号 6 4 ( F A K T L A E ) に記載される軽鎖の C D R 2 、配列番号 6 5 ( N I D P Y Y G G T T Y N R K F K G ) に記載される重鎖の C D R 2 、配列番号 6 6 ( Q H H S D N P W T ) に記載される軽鎖の C D R 3 、配列番号 6 7 ( S V G P F D Y ) に記載される重鎖の C D R 3 、配列番号 6 8 ( S V G P F D S ) に記載される重鎖の C D R 3 が挙げられる。好ましい軽鎖 C D R 1 は、配列番号 6 1 ( R A S E N V Y S Y L A ) であり、好ましい重鎖 C D R 3 には、配列番号 6 8 ( S V G P F D S ) または配列番号 6 9 ( S V G P M D Y ) が挙げられる。

**【手続補正 5】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0079】**

ある種の実施形態では、リンカーは、15～25アミノ酸などの5～30アミノ酸を有する。ある種の実施形態では、リンカーは( G l y<sub>n</sub> S e r )<sub>m</sub>を含み、nおよびmは1～5から独立に選択される整数でよい(配列番号 229、272～293)。たとえば、ある種の実施形態では、nは4、mは1、2、3、4または5である(配列番号 229、272～275)。ある種の実施形態では、G l yまたはS e r以外の1つまたは2つのアミノ酸が、アミノ末端、カルボキシル末端または両末端に存在してもよい。ある種の他の実施形態では、G l yまたはS e r以外の1つまたは2つのアミノ酸を使用して、( G l y<sub>n</sub> S e r )<sub>m</sub>を含みmおよびnは上記の通りであるリンカーにおいて、G l yまたはS e rを置換してもよい。例示的リンカーは、配列番号 229に記載される配列( G l y<sub>4</sub> S )<sub>5</sub>を有する。追加の例示的リンカー配列は、配列番号 225～228に記載されている。

**【手続補正 6】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【配列表】**

2011516084000001.app

**【手続補正 7】**

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】

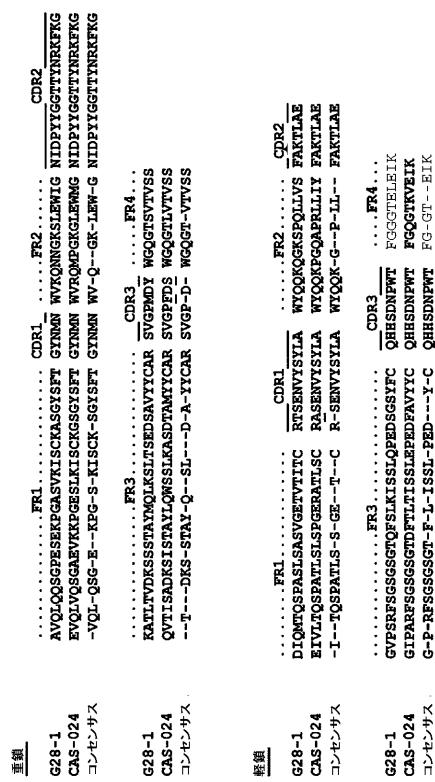


Fig. 1

【図 2 A】

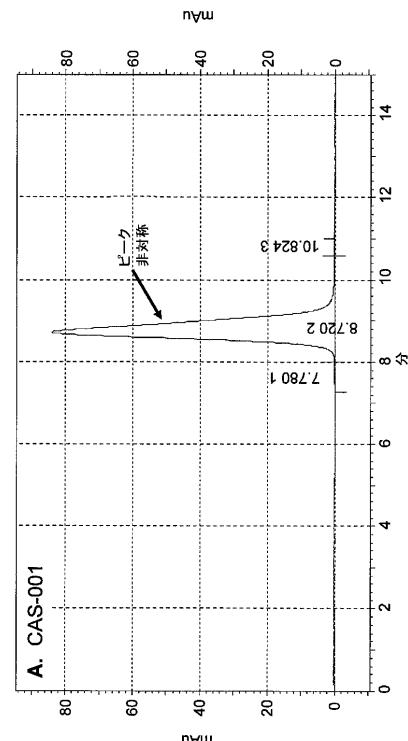


Fig. 2A

【図 2 B】

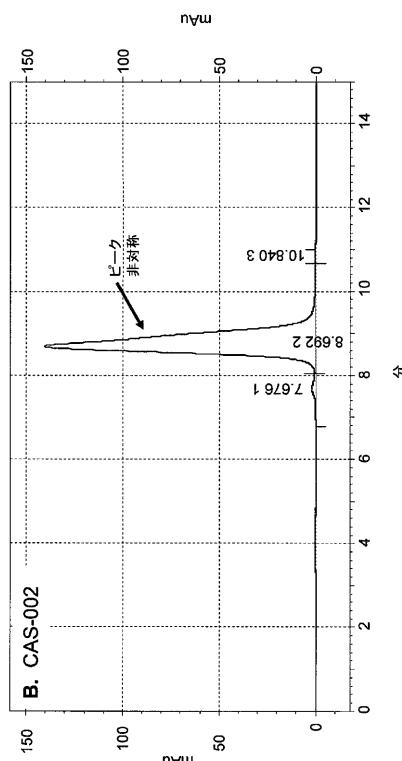


Fig. 2B

【図 2 C】

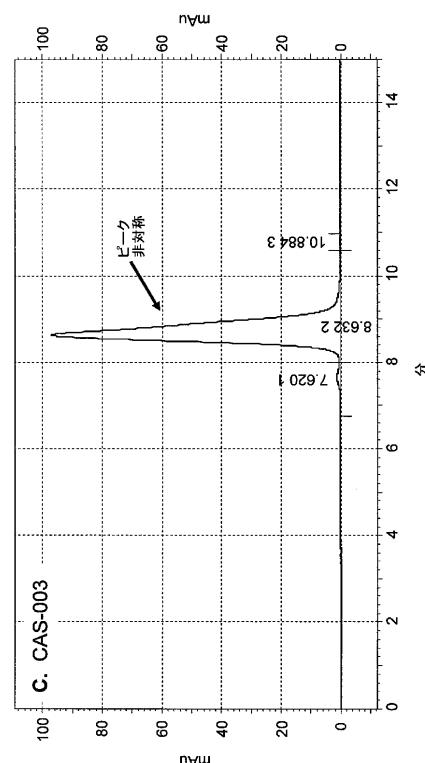


Fig. 2C

【図 2 D】

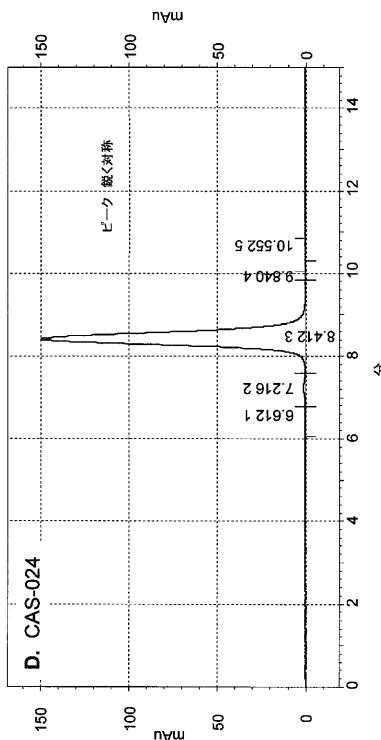


Fig. 2D

【図 3】

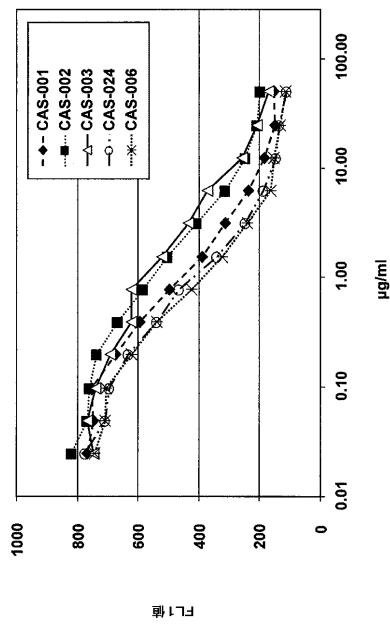


Fig. 3

【図 4 A】

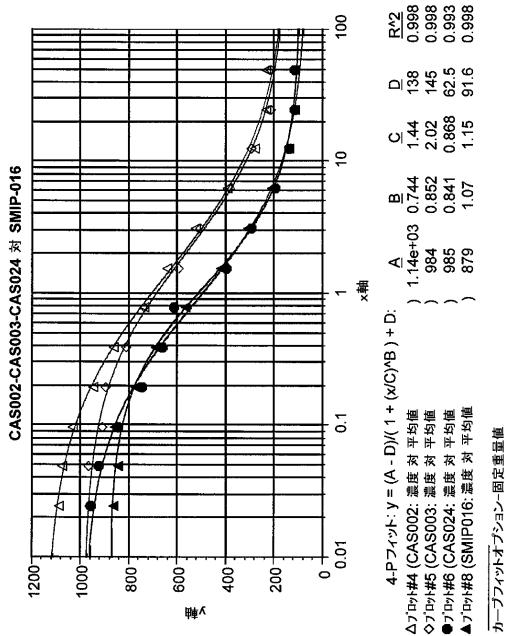


Fig. 4A

【図 4 B】

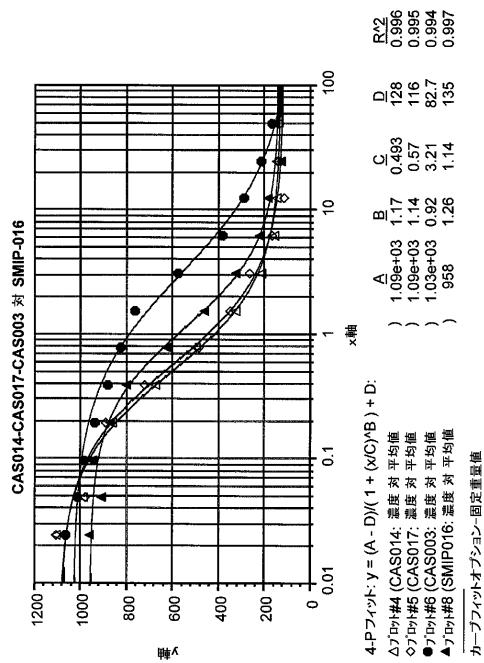
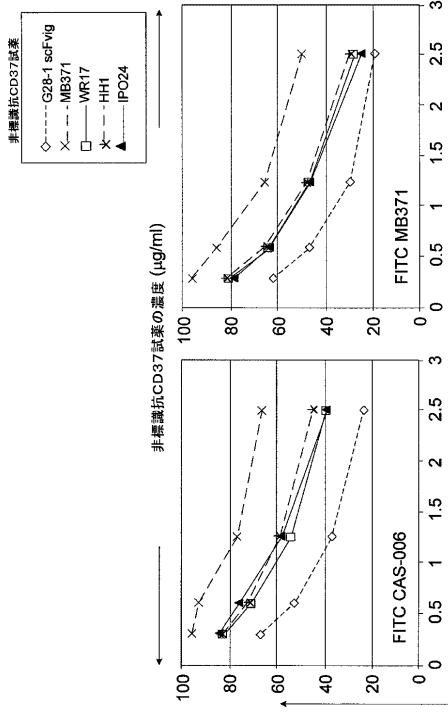
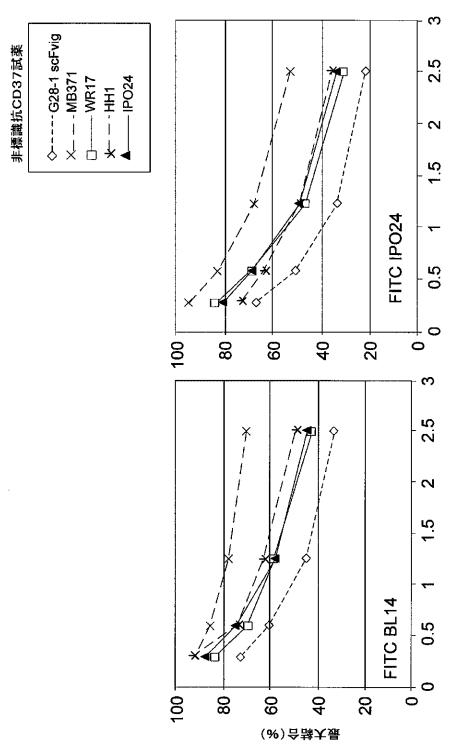


Fig. 4B

【図 5 - 1】

Fig. 5A  
Fig. 5B

【図 5 - 2】

Fig. 5B  
Fig. 5D

【図 5 - 3】

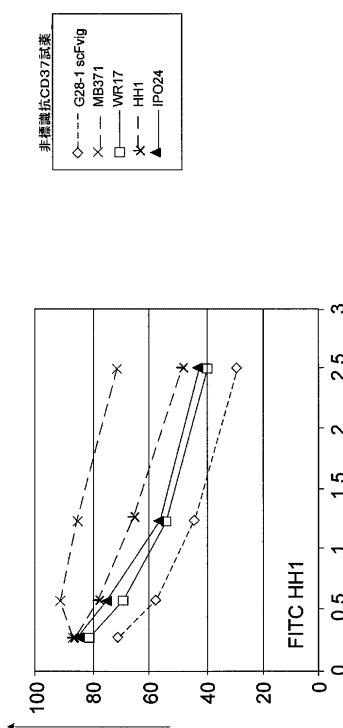


Fig. 5E

【図 6 A】

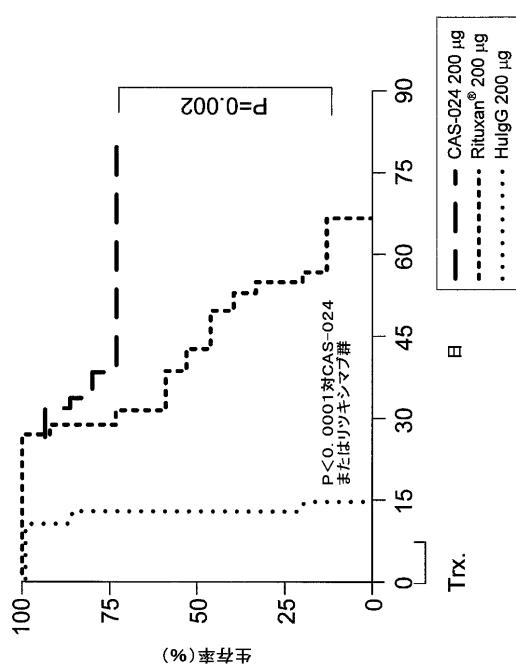
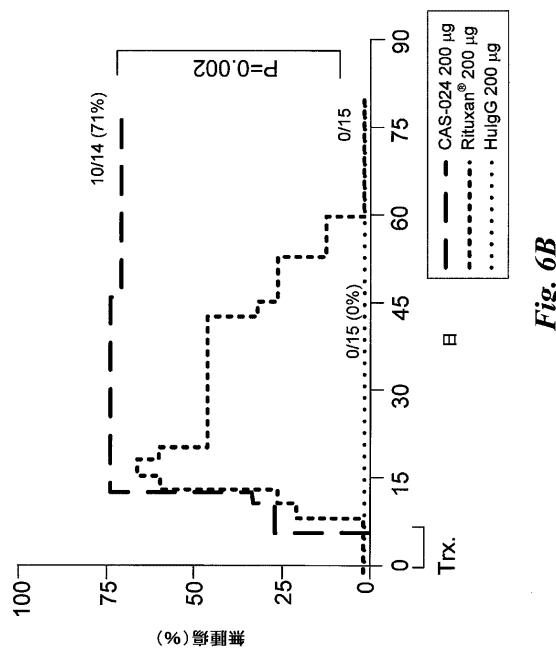
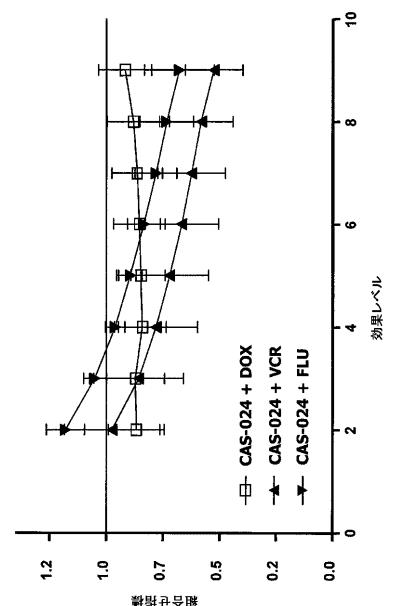


Fig. 6A

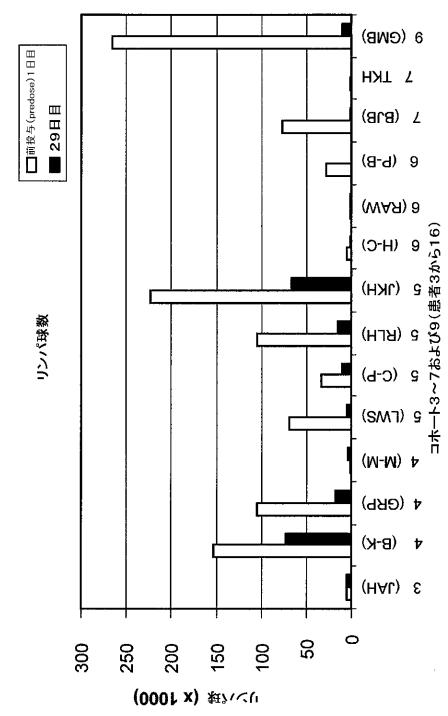
【図 6 B】



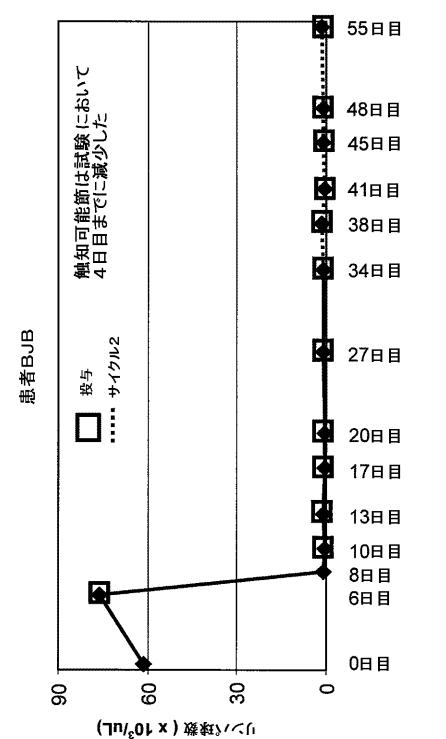
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【図 10】

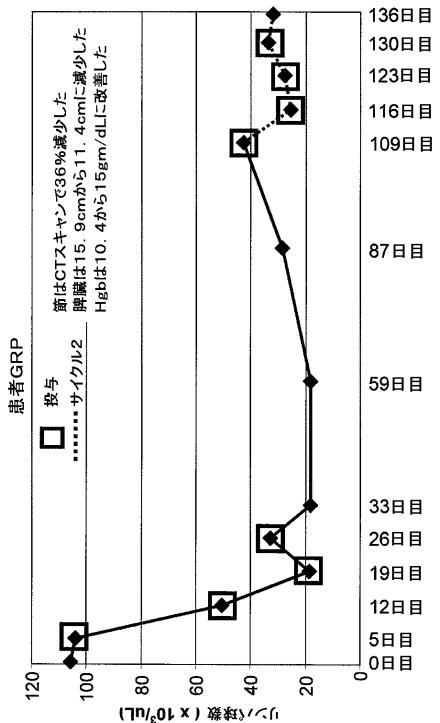


Fig. 10

【図 11】

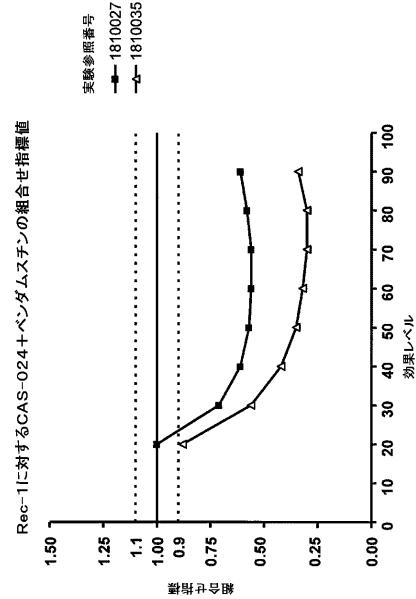


Fig. 11

【図 12】

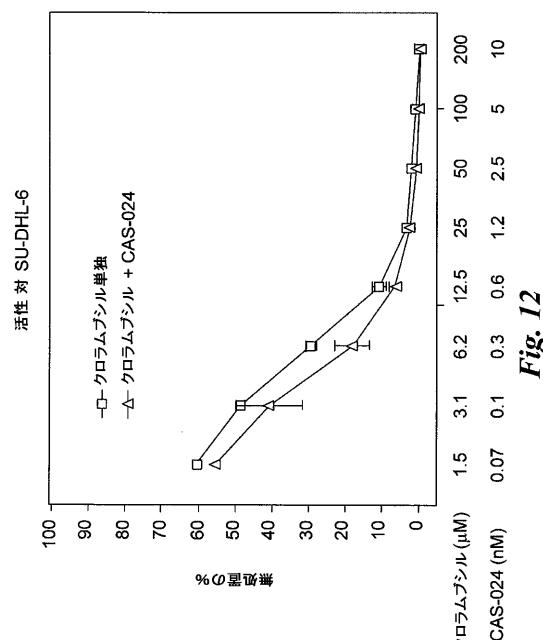


Fig. 12

【図 13】

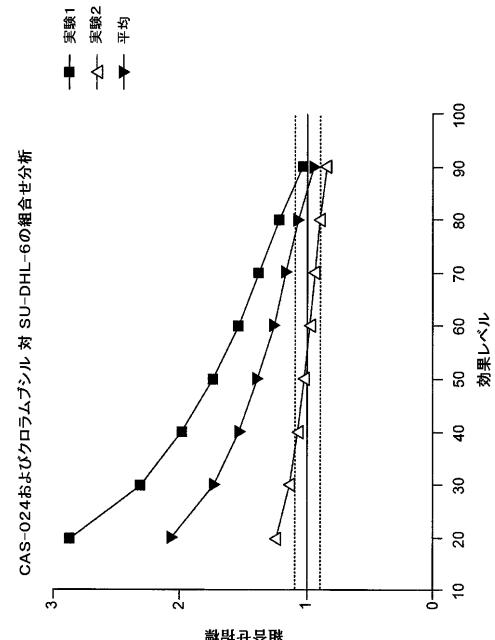


Fig. 13

【図 14A】

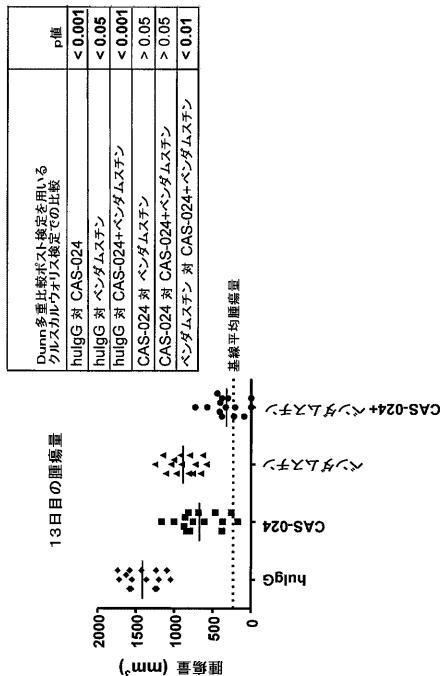


Fig. 14A

【図 14B】

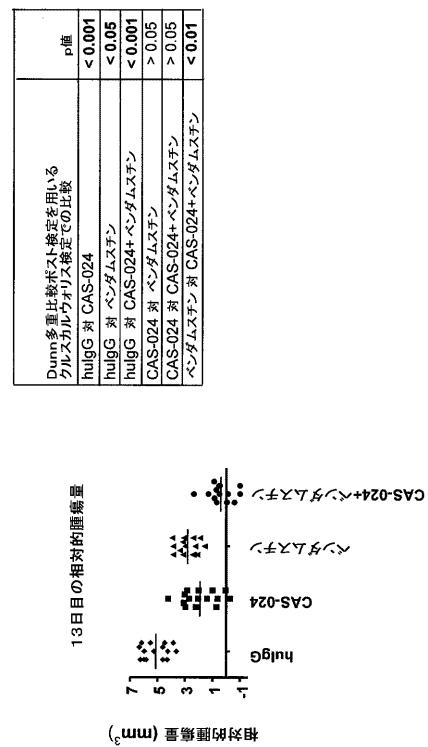


Fig. 14B

【図 15】

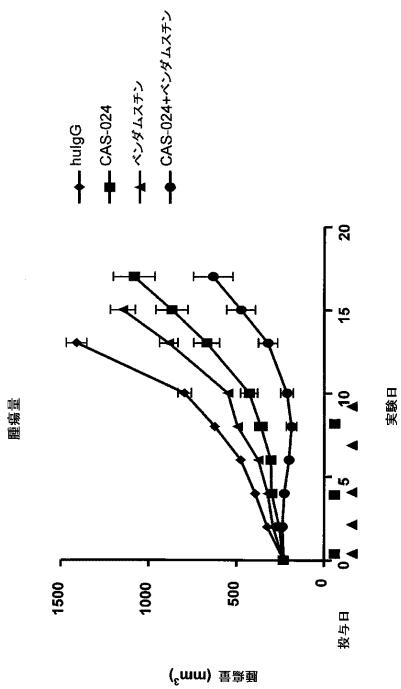


Fig. 15

【図 16】

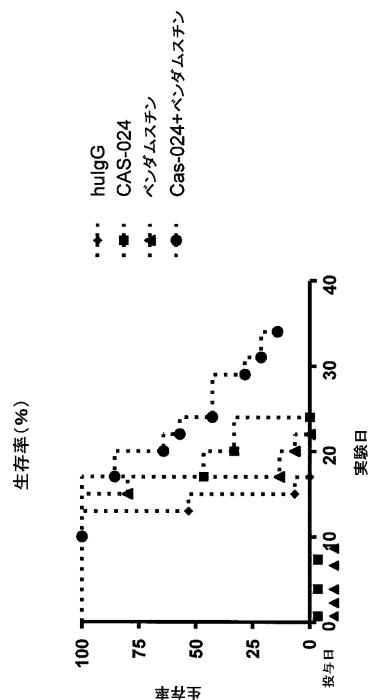


Fig. 16

【図 17】

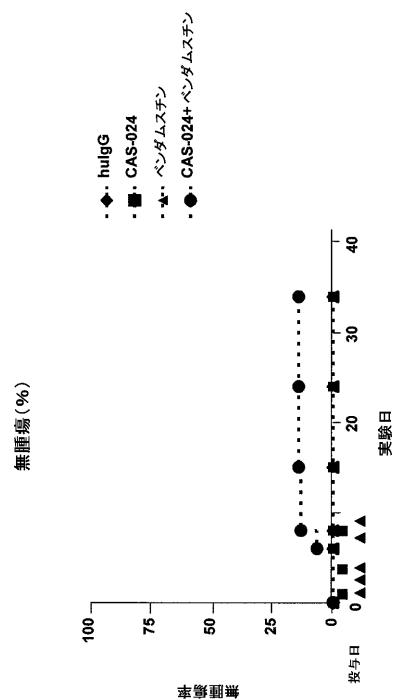


Fig. 17